

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V11220731

# Hormonspiral og risiko for brystkræft

Christian Lund Petersen<sup>1</sup> & Troels Korshøj Bergmann<sup>1,2</sup>

1) Farmakologi, Odense Universitetshospital, 2) Sygehusapoteket, Sydvestjysk Sygehus

Ugeskr Læger 2023;185:V11220731

Brugen af hormonal kontraception er meget udbredt i Danmark og den vestlige verden. De seneste 15 år er der sket en firdobling af antallet af kvinder, der hvert år køber en hormonspiral, således at der i 2021 var 10,85 kvinder, der købte en hormonspiral, pr. 1.000 indbyggere i alle aldre. Dertil kommer, at en hormonspiral som udgangspunkt anvendes i flere år, hvorfor antallet af kvinder i behandling med hormonspiral må antages at være betydeligt højere. Samtidig er antallet af brugere af almindelige p-piller faldet med 44%. Kombinations-p-piller er dog fortsat den hyppigste form for hormonal kontraception [1, 2].

### HOVEDBUDSKABER

- Nogle studier har tydet på en øget risiko for brystkræft hos brugere af hormonspiraler.
- En evt. øget risiko er meget lille i absolutte tal, og i en ny metaanalyse har man ikke kunnet påvise en sammenhæng.
- Et nuanceret billede af den reelle risiko er vigtigt for den gode patientrådgivning.

Der har i de senere år været øget fokus på hormonspiralerens sikkerhed i forhold til at kunne øge risikoen for forskellige former for kræft, herunder brystkræft.

I denne artikel vil vi kort præsentere den nyeste evidens på området. Vi refererer bl.a. til en artikel fra Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) [1], som blev udgivet i februar 2022. IRF-artiklen giver en systematisk gennemgang af fremgangsmåder ved valg af hormonal kontraception. Vi ønsker med nærværende artikel ikke at erstatte eller gentage indholdet, men at supplere med ny evidens, der specifikt omtaler risikoen for brystkræft ved brug af hormonspiral - evidens, som ikke var tilgængelig, da IRF-artiklen blev skrevet.

### HORMONSPIRALER

Der markedsføres fire hormonspiraler i Danmark. De indeholder alle andengenerationsgestagenet levonorgestrel, men i forskellige styrker. Der findes to lavdosisspiraler med hhv. 19,5 mg og 13,3 mg levonorgestrel og to højdosispiraler, der begge indeholder 52 mg levonorgestrel. De er alle godkendt til kontraception. Højdosisspiralerne er desuden godkendt til behandling af menoragi og som profylakse mod endometriehyperplasi ved systemisk østrogenoterapi. Det lokalt frigivne gestagen virker kontraceptivt ved at hæmme endometrieproliferationen og nedsætte gennemtrængeligheden af cervixsekretet for spermier. Den systemiske optagelse fra en spiral og dermed plasmakoncentrationen af levonorgestrel er meget lavere ( $C_{max}$  100-250 pg/ml) end den, der ses ved brug af peroralt gestagen ( $C_{max}$  1.500-2.000 pg/ml). Trods de lavere plasmakoncentrationer ses systemiske bivirkninger af hormonspiraler i form af f.eks. hovedpine, brystspænding, vægtøgning, akne og humørpåvirkning [3, 4].

## Risiko for brystkræft ved brug af hormonspiral

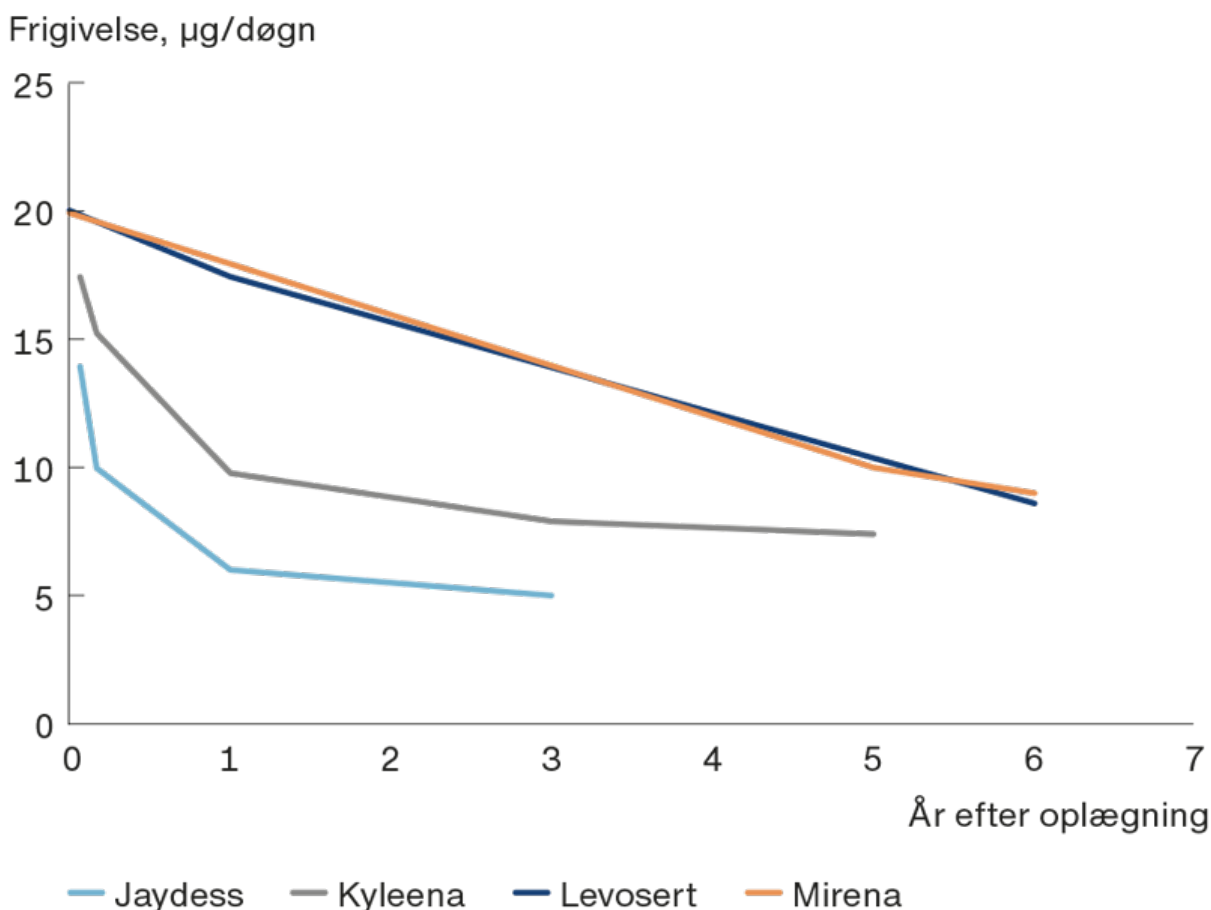
Pro.medicin.dk nævner for hver af de fire spiraler, at tilfælde af brystkræft har været rapporteret ved brug på indikationen profylakse mod endometriehyperplasi [5-8]. Kilden, der refereres til, er et dansk studie fra 2017 af *Mørch et al* [9], som fandt en øget risiko for brystkræft ved brug af hormonspiraler. Det angives på pro.medicin.dk, at studiet er omdiskuteret, men at kvinder, som behandles med hormonspiraler, bør informeres om denne mulige let øgede risiko [3].

Øget risiko for brystkræft nævnes i produktresuméerne for de to højdosisspiraler [10, 11], mens brystkræft figurerer som kontraindikation i produktresuméerne for alle fire spiraler [10-13]. IRF omtaler en 20% øget risiko for brystkræft hos brugere af højdosisspiraler med reference til [9] og til en metaanalyse publiceret i *The Lancet* i 2019 [14]. Med samme referencer beskriver IRF-artiklen, at risikøgningen for brystkræft er direkte proportional med varigheden af anvendelsen af hormonspiral, således at der ved 1-5 års anvendelse er yderligere ni tilfælde af brystkræft pr. 100.000 personår, ved 5-10 års anvendelse yderligere 14 tilfælde, og ved > 10 års anvendelse yderligere 19 tilfælde af brystkræft pr. 100.000 personår [1]. Vi finder, at denne gengivelse er upræcis. Det fremgår af tabel 4 i [9], at risikoen for brystkræft samlet set er øget med 21% (relativ risiko (RR) = 1,21 (95% konfidens-interval (KI): 1,11-1,33) [9]. Af artiklens supplerende materiales tabel S6 fremgår det, at den relative risiko for udvikling af kræft forbundet med levonorgestrelspirale er 1,27 (95% KI: 1,11-1,46), 1,32 (95% KI: 1,13-1,53), og 1,31 (95% KI: 1,05-1,64) for hhv. 1-5 år, 5-10 år, og > 10 års anvendelse. Der er altså belæg for en samlet øget risiko, men ikke belæg for, at risikøgningen er proportional med tiden.

Metaanalysen publiceret i *The Lancet* i 2019 omhandler alene hormonterapi til postmenopausale kvinder, hvorfor der må være tale om en simpel fejlcitation – man har formentlig haft til hensigt at citere en metaanalyse af *Conz et al* [15] (se nedenfor), som også inkluderer bl.a. [9].

I [9] analyserede man registerdata for 1,8 mio. danske kvinder, som blev fulgt i en periode på gennemsnitligt 11 år, hvor der blev fundet 11.517 tilfælde af brystkræft. De fandt som nævnt, at kvinder, som aktuelt eller tidligere havde brugt hormonspiral, havde en højere risiko for brystkræft end kvinder, der aldrig havde brugt hormonal kontraception (RR = 1,21; 95% KI: 1,11-1,33). Dette er baseret på 571 tilfælde af brystkræft blandt kvinder med samlet 503.441 personårs eksponering for hormonspiralerne, svarende til 16 (95% KI: 9-22) yderligere tilfælde af brystkræft pr. 100.000 personår sammenlignet med ikkeeksponerede kvinder. Den absolutte risiko (aldersjusteret incidensrate) var 70 tilfælde af brystkræft pr. 100.000 personår eksponeret for hormonspiraler sammenlignet med 55 tilfælde af brystkræft pr. 100.000 ikkeeksponerede personår. Som nævnt fandt forfatterne ikke en sammenhæng mellem varigheden af brugen af hormonspiraler og risikoen for brystkræft og henviser til andre studier, der heller ikke har kunnet påvise en sådan sammenhæng. Denne manglende sammenhæng tilskriver man den med tiden aftagende mængde af gestagen, der frigives fra hormonspiralen [9] (**Figur 1**).

**FIGUR 1** Frigivelse af levonorgestrel fra hormonspiraler ved forskellige tidspunkter opgjort i  $\mu\text{g}/\text{døgn}$ . Anslået in vivo-frigivelsesfrekvenser fra produktresuméerne. Kilder: produktresuméer for de respektive produkter [10-13].



I 2020 og 2021 publiceredes uafhængigt af hinanden to metaanalyser om risikoen for brystkræft hos kvinder, der anvender hormonspiral, og disse fandt modstridende resultater [15, 16].

*Conz et al's* metaanalyse fra 2020 inkluderede syv studier om risikoen for brystkræft ved brug af højdosishormonspiral (52 mg levonorgestrel), og de fandt en øget risiko (oddsratio (OR) = 1,16; 95% KI: 1,06-1,28) sammenlignet med kvinder, der ikke havde anvendt hormonspiral. Risikoøgningen var højere for kvinder over 50 år (OR = 1,52; 95% KI: 1,34-1,72) og lavere for kvinder under 50 år (OR = 1,12; 95% KI: 1,02-1,22) [15].

Metodologien i [15] er efterfølgende blevet udfordret af andre forfattere, bl.a. *Silva et al*, der selv har arbejdet med og siden publiceret en metaanalyse. Kritikken var rettet dels imod måden, hvorpå forfatterne i [15] inkorporerede data fra studier, der anvendte personår som parameter, og dels imod at fire af de syv inkluderede studier var baseret på et finsk cancerregister og derfor med stor sandsynlighed indeholdt overlappende data. Endvidere har man i forest plottet inddraget case-kontrol-studier og kohortestudier samlet, hvilket kan give misvisende resultater [17].

I april 2021 publicerede *Silva et al* deres metaanalyse. De angiver, at deres analyse blev udført før udgivelsen af

[15]. I kontrast til denne kunne *Silva et al* ikke påvise en øget risiko for brystkræft hos kvinder, der havde anvendt eller anvendte hormonspiral. De inkluderede to case-kontrol-studier (5.556 cases og 35.987 kontrolpersoner) og to kohortestudier (144.996 kvinder, heraf 22.498 brugere af hormonspiral), som de analyserede separat. Hverken i analysen af kohortestudierne (RR = 0,93; 95% KI: 0,84-1,03) eller i analysen af case-kontrol-studierne (OR = 1,07; 95% KI: 0,91-1,26) blev der fundet evidens for en øget risiko for brystkræft hos kvinder, der anvender hormonspiral [16].

## KONKLUSION

Der findes modstridende evidens om risikoen for brystkræft forbundet med kvinders anvendelse af hormonspiral (levonorgestrel). Evidensen er baseret på epidemiologiske studier og metaanalyser af disse. Fælles for studierne er, at risikoestimerne ligger tæt på 1 (spændvidde: 0,93-1,52). Spørgsmålet om, hvorvidt hormonspiraler rent faktisk forårsager øget risiko for udvikling af brystkræft, kan næppe afgøres meningsfuldt med den tilgængelige evidens pga. de omtalte svagheder og divergerende resultater. Hvis der faktisk er en øget risiko, peger studierne dog entydigt i retning af, at den er af beskeden klinisk betydning, når den ses i lyset af den i forvejen lave baggrundsrisiko for brystkræft. Eksempelvis peger resultaterne i [9] på, at der skal behandles 6.250 personår for hvert ekstra tilfælde af brystkræft. Samlet set håber vi med denne gennemgang at bidrage til, at tilbud om behandling af kvinder med hormonspiral kan gøres på et så oplyst grundlag som muligt. Specielt mener vi, at frygt for brystkræft bør sættes i det rette perspektiv og formentlig kun i de færreste tilfælde bør være afgørende, når fordele og ulemper for den enkelte patient gøres op.

**Korrespondance** *Christian Lund Petersen*. E-mail: [clpe@rsyd.dk](mailto:clpe@rsyd.dk)

**Antaget** 23. marts 2023

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 8. maj 2023

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2023;185:V11220731

## SUMMARY

### Intrauterine hormonal contraception and risk of breast cancer

Christian Lund Petersen & Troels Korshøj Bergmann

Ugeskr Læger 2023;185:V11220731

Intrauterine hormonal contraception devices are widely used among Danish women. Cases of breast cancer have been reported in women using the devices and studies have found evidence of an increased risk, but a new meta-analysis did not find an increased risk. The reported relative risks in some of the studies are numerically substantial as quoted in this review, but it is very important that physicians take absolute numbers into account when interpreting risk in order to provide the best guidance of patients with regard to contraception and associated risks.

## REFERENCER

1. Sundhedsstyrelsen. Hormonal kontraception – hvad skal jeg vælge? Indsatser for Rationel Farmakoterapi 2, 2022. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2022/Rationel-Farmakoterapi-2-2022> (15. sep 2022).

2. Statistik på salg af hormonal kontraception ud fra ATC-koder, 1996-2021. Sundhedsdatastyrelsen. Medstat.dk. <https://medstat.dk/> (20. okt 2022).
3. Svendsen PF, Petersen KR, Dansk Selskab for Obstetik og Gynækologi. Intrauterine kontraceptiva (gestagenholdige). <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/141012> (19. sep 2022).
4. UpToDate. Intrauterine contraception: Background and device types. <https://www.uptodate.com/contents/intrauterine-contraception-background-and-device-types> (15. sep 2022).
5. pro.medicin.dk. Jaydess. <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/7314> (19. sep 2022).
6. pro.medicin.dk. Kyleena. <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/8270> (19. sep 2022).
7. pro.medicin.dk. Levosert. <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/7862> (19. sep 2022).
8. pro.medicin.dk. Mirena. <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/1606> (19. sep 2022).
9. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:2228-39.
10. Lægemiddelstyrelsen. Mirena. Produktresumé <http://www.produktresume.dk> (15. sep 2022).
11. Lægemiddelstyrelsen. Levosert. Produktresumé. <http://www.produktresume.dk> (15. sep 2022).
12. Lægemiddelstyrelsen. Jaydess. Produktresumé. <http://www.produktresume.dk> (15. sep 2022).
13. Lægemiddelstyrelsen. Kyleena. Produktresumé. <http://www.produktresume.dk> (15. sep 2022).
14. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet.* 2019;394(10204):1159-68.
15. Conz L, Mota BS, Bahamondes L et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(8):970-82.
16. Silva FR, Grande AJ, Lacerda Macedo AC et al. Meta-analysis of breast cancer risk in levonorgestrel-releasing intrauterine system users. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(6):497-508.
17. Silva FR, Grande AJ, Da Rosa MI. Is the levonorgestrel-releasing intrauterine system a risk factor for breast cancer? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(2):363-4.